



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital de Santa Maria

Trombocitopénia Imune Refractária durante a Gravidez

Marisa Andreia Xavier Milhano

Junho 2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital de Santa Maria

Trombocitopénia Imune Refractária durante a Gravidez

Marisa Andreia Xavier Milhano

Orientado por:

Dra. Cláudia Araújo

Junho 2017

RESUMO

A Trombocitopénia Imune (TPI) constitui a 2ª causa mais frequente de trombocitopénia isolada durante a gravidez, sendo verificada em cerca de 3% desses casos. A principal importância da TPI durante a gravidez é a sua associação com um alto risco hemorrágico, o que pode colocar em risco tanto a vida da mãe como a do feto, em especial no período periparto.

A maior parte do nosso conhecimento actual acerca da evolução clínica e das opções terapêuticas na TPI durante a gravidez baseia-se principalmente em estudos observacionais e em *case reports* com populações de grávidas com TPI não grave e bastante responsiva à terapêutica de 1ª linha, com corticoterapia e/ou terapêutica com imunoglobulina. Contudo, em caso de TPI refractária a esta terapêutica, existem actualmente pouquíssimas informações disponíveis, tanto acerca da sua evolução, como em relação às terapêuticas mais eficazes e seguras.

Neste trabalho, descreve-se o caso clínico duma grávida com diagnóstico prévio de TPI que, às 25 semanas de gestação, é internada com uma contagem plaquetária inferior a $3\,000 \times 10^6/L$ plaquetas. Esta trombocitopénia veio a revelar-se refractária à terapêutica, tendo sido necessário recorrer-se à administração de novos agentes terapêuticos que raramente têm sido utilizados durante uma gravidez, como o Eltrombopag e o Rituximab, cujos benefícios, efeitos adversos e teratogénicos são pouco conhecidos até ao momento. Neste caso clínico, apesar de não se ter conseguido alcançar uma resposta plaquetária completa à terapêutica com estes agentes, a resposta alcançada foi suficiente para não ocorrerem complicações hemorrágicas graves, nem maternas nem neonatais, sendo que também não se identificou nenhum efeito adverso importante. Além disso, neste caso clínico verificou-se igualmente o desenvolvimento de trombocitopénia neonatal alo-imune no recém-nascido, com necessidade de terapêutica, que reverteu ao fim da primeira semana de vida, não se verificando nenhuma intercorrência de discrasia hemorrágica.

Palavras-chave: Trombocitopénia imune, Trombocitopénia refractária, Gravidez

ABSTRACT

Immune thrombocytopenia (TPI) is the second most frequent cause of isolated thrombocytopenia during pregnancy, and it is seen in about 3% of these cases. The main importance of TPI during pregnancy is the association with a high hemorrhagic risk, which can endanger both the mother's and the fetus's life, especially in the peripartum period.

Our current knowledge about the clinical course and the therapeutic options in TPI during pregnancy is based primarily on observational studies and *cases report* with populations of pregnant women with non-severe and quite responsive TPI to the first line therapy, with corticoid and/or immunoglobulin therapy. However, in the case of a refractory TPI, very little information is available on both its evolution and on the more effective and safe therapies.

In this paper, it's described the clinical case of a pregnant woman with a previous diagnosis of TPI who, at 25 weeks of gestation, was hospitalized with a platelet count below $3\,000 \times 10^6/\text{L}$ platelets. This thrombocytopenia turned out to be refractory to the therapy and it was necessary to use new therapeutic agents that rarely have been used during pregnancy, such as Eltrombopag and Rituximab, whose benefits, adverse effects and teratogenicity are poorly understood so far. In this clinical case, although a complete platelet response to the therapy with these agents has not been achieved, the response achieved was sufficient to avoid major bleeding complications, either maternal or neonatal.

Furthermore, in this clinical case, it was also verified the development of neonatal alloimmune thrombocytopenia requiring therapy in the newborn, which reverted at the end of the first week of life and there was no bleeding complications.

Key words: Immune thrombocytopenia, Refractory thrombocytopenia, Pregnancy

ÍNDICE

Resumo.....	2
Lista de Abreviaturas e Siglas	5
Introdução.....	6
Caso Clínico	8
Discussão.....	11
I. Etiologia e fisiopatologia da TPI.....	11
II. Prevalência da TPI grave durante a gravidez.....	11
III. Importância da TPI grave durante a gravidez.....	12
IV. Terapêutica convencional da TPI durante a gravidez	14
V. Terapêutica da TPI refractária durante a gravidez.....	15
VI. Terapêutica da TPI refractária com Vincristina durante a gravidez.....	16
VII. Terapêutica da TPI refractária com Eltrombopag durante a gravidez	16
VIII. Terapêutica da TPI refractária com Rituximab durante a gravidez	18
IX. Importância da TPI grave durante o período peri-parto	19
X. Trombocitopénia neonatal alo-imune	21
XI. Conclusão	24
Agradecimentos.....	25
Bibliografia.....	26
Gráficos, Tabelas e Figuras	30
Tabela 1	30
Gráfico 1	31
Tabela 2	32
Tabela 3	33
Gráfico 2	34
Gráfico 3	35
Gráfico 4	36
Gráfico 5	37
Figura 1	38
Tabela 4	39
Tabela 5	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASH – American Society of Hematology

CHLN-HSM – Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

CID – Coagulação intravascular disseminada

FDA – Food and Drug Administration

FMUL – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

HELLP – **H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, and **L**ow **P**latelet count

HIC – Hemorragia intracraniana

IVIg – Imunoglobulina inespecífica intravenosa

LES – Lupus Eritematoso Sistémico

ORL – Especialidade de Otorrinolaringologia

PTT – Purpura Trombocitopénica Trombótica

RN – Recém-Nascido

SAF – Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípido

SU – Serviço de Urgência

TG – Trombocitopénia Gestacional

TPI – Trombocitopénia Imune

TPM – Trombocitopénia materna

TPN – Trombocitopénia neonatal

TPO – Trombopoietina

INTRODUÇÃO

A trombocitopénia constitui a 2ª alteração hematológica mais frequente durante a gravidez, logo a seguir à anemia ^[1], ocorrendo em cerca de 10% de todas as gestações ^[1,2]. A trombocitopénia é habitualmente definida como uma contagem plaquetária inferior a 150 000 x 10⁶/L plaquetas; contudo, segundo uma definição mais recente da Sociedade Americana de Hematologia (ASH), só se deve considerar trombocitopénia quando se verifica uma contagem plaquetária inferior a 100 000 x 10⁶/L plaquetas, o que corresponde a apenas ~1% das mulheres grávidas ^[1].

A etiologia mais comum da trombocitopénia durante a gravidez é a Trombocitopénia Gestacional (TG), que se verifica em 70-80% dos casos ^[1,2]. Este tipo de citopénia tem tendência a surgir apenas no final do 2º trimestre ou já no 3º trimestre de gestação, apresentando-se como uma trombocitopénia ligeira, que raramente é inferior a 100 000 x 10⁶/L plaquetas ^[1,2]. Apesar da sua grande prevalência, a TG constitui um diagnóstico de exclusão.

A Trombocitopénia Imune (TPI), anteriormente designada por Púrpura Trombocitopénica Auto-Imune, constitui a 2ª causa mais frequente de trombocitopénia isolada durante a gravidez, verificando-se em cerca de 3% desses casos, o que corresponde a uma incidência inferior a 1-2 casos por cada 1000 mulheres grávidas ^[2-3].

Na população não-grávida, a TPI constitui uma doença auto-imune relativamente comum, com um curso clínico insidioso e crónico, que provoca uma tendência hemorrágica mucocutânea variável mas que só muito raramente coloca a vida dos doentes em risco ^[4]. A TPI é duas vezes mais frequente em mulheres do que nos homens ^[5], sendo diagnosticada principalmente em mulheres jovens (entre os 20 e os 40 anos), ou seja, em idade reprodutiva ^[4].

Na TPI verifica-se uma trombocitopénia transitória ou persistente (habitualmente inferior a 100 000 x 10⁶/L plaquetas) *isoladamente*, ou seja, com uma contagem leucocitária e eritrocitária normal e com uma contagem das séries medulares normal ou com apenas um ligeiro aumento dos megacariócitos ^[4,6].

O diagnóstico da TPI ocorre, regra geral, previamente à gravidez ou pode apenas ocorrer no decurso de uma gravidez (habitualmente na primeira) ^[2]. A trombocitopénia costuma estar presente logo desde o 1º trimestre de gestação, sendo que a contagem plaquetária vai diminuindo com o avançar da gravidez. Contudo, se a trombocitopénia apenas se verificar no

3º trimestre e se for apenas ligeira (por volta das $100\,000 \times 10^6/L$ plaquetas), pode ser bastante difícil diferenciá-la de uma TG.

Quase todo o nosso conhecimento acerca da evolução clínica e do tratamento da TPI durante a gravidez baseia-se principalmente em estudos observacionais e em *case reports* publicados. Ambos têm confirmado que é de extrema importância uma gestão cuidadosa e individualizada de cada caso clínico, de forma a limitar ao máximo a morbidade e a mortalidade materna e fetal associada a esta doença ou às eventuais terapêuticas instituídas. Contudo, em relação à TPI refractária durante a gravidez, existem pouquíssimas informações disponíveis acerca das terapêuticas mais eficazes e seguras.

Neste trabalho, descreve-se o caso clínico de uma grávida com diagnóstico prévio de TPI que, às 25 semanas de gestação, é internada no CHLN-HSM com uma contagem plaquetária inferior a $3\,000 \times 10^6/L$ plaquetas. Esta trombocitopenia veio a revelar-se refractária às terapêuticas de 1ª e 2ª linha da TPI, estabelecidas como sendo seguras e eficazes durante a gravidez pela ASH. Desta forma, foi necessário recorrer à administração de agentes terapêuticos que raramente são utilizados durante uma gravidez e cujos benefícios, efeitos adversos e teratogénicos são desconhecidos até ao momento.

A discussão do caso clínico será complementada com uma breve revisão bibliográfica sobre a etiologia e a fisiopatologia por detrás desta doença, sobre a sua prevalência, as implicações durante a gestação, a orientação clínica e terapêutica convencional da TPI grave durante a gravidez, assim como as opções terapêuticas existentes nos casos refractários. Por fim, falarei também acerca da importância e da orientação clínica da TPI grave no período peri-parto, assim como de algumas das suas complicações possíveis, nomeadamente do desenvolvimento de trombocitopenia neonatal alo-imune.

CASO CLÍNICO

Primigesta de 23 anos de idade, grupo de sangue AB Rh negativo, etnia africana, nacionalidade brasileira (em Portugal desde Julho de 2016). Antecedentes pessoais de neoplasia da mandíbula aos 12 anos de idade, tendo sido submetida a recessão cirúrgica e quimioterapia, tratamento este que teve de ser interrompido precocemente pelo desenvolvimento de trombocitopénia. Assim, é diagnosticada nesta altura com Trombocitopénia Imune (TPI), tendo como valores plaquetários basais $30\text{--}70\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas. A doente não recebeu seguimento posterior em Hematologia. Antecedentes familiares desconhecidos.

Às 25 semanas de gestação (a 04/09/2016) é internada no serviço de Medicina do CHLN-HSM após desenvolvimento de quadro de epistáxis, gengivorragias e petéquias nos membros superiores, com cerca de 5 dias de evolução, tendo-se verificado uma trombocitopénia grave (*nadir* de $3\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas), com pesquisa de anticorpos anti-plaquetários para glicoproteínas IIb/IIIa e Ia/IIa com resultado positivo (*vide Tabela 1*). Fez terapêutica com Dexametasona 20mg/dia endovenosa, durante 4 dias, mas sem boa resposta plaquetária, pelo que iniciou Prednisolona 1mg/kg/dia endovenosa e Imunoglobulina inespecífica intravenosa (IVIg) 20g/dia, durante mais 5 dias, tendo-se desta vez obtido uma contagem plaquetária máxima de $49\,000 \times 10^6/\text{L}$ (*vide Gráfico 1 e Tabela 2*). Teve alta, após 10 dias de internamento (a 13/09/2016), medicada com Prednisolona 50mg/dia oral e encaminhada para a consulta de Hematologia e de Obstetrícia de Alto Risco.

Contudo, cerca de 1 semana depois, às 28 semanas de gestação (a 20/09/2016), dá novamente entrada no SU do CHLN-HSM com novo quadro de petéquias, epistáxis e gengivorragias com 2 dias de evolução, verificando-se novamente uma contagem plaquetária de $3\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas (*vide Tabela 3*). Sem esplenomegalia aparente. Realizou ecografia fetal, que não apresentava alterações. Iniciou terapêutica com Prednisolona, desta vez com 2mg/kg/dia endovenosa, juntamente com IVIg 30g/dia (ciclo de 5 dias), mas sem boa resposta plaquetária (*vide Gráfico 2*). Foram excluídas causas secundárias de trombocitopénia (*vide Tabela 1*) como infeções virais, lúpus eritematoso sistémico [LES], síndrome do anticorpo anti-fosfolípido [SAF], pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP, coagulação intravascular disseminada [CID] e púrpura trombocitopénica trombótica [PTT].

Pela permanência da contagem plaquetária inferior a $3\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas, necessitou da administração de um pool de plaquetas em D2 e em D4 de internamento, pelo que, em

reunião multidisciplinar (de Medicina Interna, Obstetrícia e Imuno-Hematologia), decidiu-se adicionar como terapêutica de 3ª linha um total de 4 administrações de Vincristina na dose de 1,4 mg/semana por via endovenosa. Dois dias depois da 1ª administração de Vincristina, a doente alcançou como contagem plaquetária máxima $11\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas. Contudo, a contagem plaquetária voltou a descer diariamente até estacionar de novo nas $3\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas (*vide Tabela 3*).

Numa 2ª reunião multidisciplinar, dada a refratariedade do caso clínico, decidiu-se em D11 de internamento adicionar à terapêutica anterior o Eltrombopag 50mg/dia, por via oral, que foi depois escalado a fim de 2 semanas para a dose de 75mg/dia (*vide Gráfico 2*). A doente referiu náuseas e epigastralgias significativas nos 2 dias a seguir às primeiras administrações do Eltrombopag, com resolução parcial após terapêutica antiemética e analgésica.

Em D13 de internamento, a doente desenvolve episódio de epistaxis bilateral abundante com necessidade de tamponamento pela ORL. Em D14 tem contagem plaquetária de $1\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas, pelo que recebe um novo pool de plaquetas. Em D15, às 30 semanas de gestação, realiza mielograma obtendo-se como resultado: medula normocelular, com aumento dos megacariócitos (1,2%) (*vide Tabela 1*).

Entre D22 e D23 alcança-se a contagem plaquetária máxima desde o início do internamento, com $\sim 30\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas (*vide Gráfico 3 e Tabela 3*). Contudo, em D28 de internamento, às 32 semanas de gestação, apresenta novamente uma contagem plaquetária de $3\,000 \times 10^6/\text{L}$, pelo que, numa 3ª reunião multidisciplinar, decide-se iniciar terapêutica com Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ (ou seja, 600mg) semanal por via endovenosa, continuando-se com administração diária de Prednisolona 2mg/kg/dia endovenosa e Eltrombopag 75mg/dia *per os*.

Contudo, apesar da administração desta terapêutica de D24 a D53 de internamento, não se verificou quase nenhuma resposta plaquetária, sendo que a gestante manteve uma contagem plaquetária média de $2\text{--}4\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas durante a restante gravidez (*vide Gráfico 4 e Tabela 3*).

Durante todo o internamento, a gestante teve vários episódios de gengivorragias e de epistaxis facilmente controláveis. Apresentou também petéquias nos membros inferiores e superiores, que variavam em tamanho e em distribuição consoante as alterações das contagens plaquetárias em resposta às diversas terapêuticas que foram sendo administradas. Não se verificaram episódios de hemorragia gastro-intestinal, génito-urinária ou intra-craniana. O **Gráfico 5** mostra toda a evolução da contagem plaquetária da gestante consoante a administração das diversas terapêuticas.

Durante todo o internamento, a gestante foi observada e seguida pela equipa de Obstetrícia, realizando ecografias fetais com regularidade, verificando-se a permanência de todos os parâmetros dentro dos limites da normalidade.

Em D53, às 35 semanas de gestação, como preparação para o parto, decide-se realizar um novo ciclo (de 5 dias) de IVIg (*vide Gráfico 4*).

Em D58 de internamento, às 36 semanas de gestação (a 16/11/2016), é realizada cesariana electiva após a administração de 2 pools de plaquetas (com estimativa de $11-12\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas), verificando-se o nascimento dum RN do sexo feminino, com 3190g, índice de Apgar 9/10, sem necessidade de manobras de reanimação. RN com grupo sanguíneo O Rh positivo, com teste de Coombs negativo e com pesquisa de anticorpos anti-plaquetários positivo. Desconhece-se a contagem de linfócitos B do RN.

Em D1 de vida do RN verifica-se a presença de trombocitopénia, com $19\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas, mas sem ocorrência de nenhuma discrasia hemorrágica. Assim, decide-se iniciar um ciclo de administração de IVIg, obtendo-se uma resposta plaquetária positiva, sendo que, 2 dias depois, verificava-se já uma contagem plaquetária de $107\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas.

Contudo, por novo agravamento da trombocitopénia em D7 de vida do RN, realizou-se um 2º ciclo de IVIg, obtendo-se desta vez uma resposta plaquetária completa, com permanência da contagem plaquetária sempre acima das $300\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas até ao dia da alta, em D16 de vida.

Em ambulatório, até ao final do 2º mês de vida, não se verificou nenhuma intercorrência de discrasia hemorrágica nem nenhuma intercorrência infecciosa, mantendo-se a contagem plaquetária sempre superior a $280\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas.

A mãe, contudo, continuou a manifestar refractariedade à terapêutica nas semanas que se seguiram ao parto, tendo sido por isso submetida a esplenectomia total laparoscópica, 10 semanas depois do parto (a 30/01/2017), sem intercorrências no período peri e pós-operatório.

Após a esplenectomia, a doente alcançou rapidamente uma boa resposta plaquetária, sendo que, em D2 pós-cirurgia, apresentava $1\ 145\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas. Cinco dias depois tinha $177\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas e ao fim de 16 dias da cirurgia apresentava uma contagem plaquetária de $37\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas (já finalmente dentro do seu valor de referência basal) (*vide Tabela 2*).

DISCUSSÃO

I. Etiologia e fisiopatologia da TPI

A TPI pode ser classificada como *secundária*, quando é causada por outra doença, como no caso dum LES, dum SAF, duma infecção viral, duma pré-eclâmpsia ou dum síndrome HELLP; ou como *primária*, quando não se identifica nenhuma doença precipitante ^[2,6].

O desenvolvimento da TPI, sendo uma doença auto-imune adquirida, tem como mecanismo patogénico central a formação de auto-anticorpos, especificamente dirigidos contra glicoproteínas presentes na membrana celular das plaquetas, como é o caso da glicoproteína IIb/IIIa ou, menos frequentemente, da glicoproteína Ib/IX ^[6,7,8]. Pensa-se que estes auto-anticorpos anti-plaquetários provoquem a opsonização das plaquetas, o que leva à sua destruição precoce e à sua rápida remoção da circulação sanguínea, por acção dos macrófagos do sistema reticulo-endotelial, principalmente a nível do baço ^[6,9].

Durante vários anos, pensou-se que esta destruição periférica aumentada das plaquetas fosse o único mecanismo fisiopatológico que causasse as manifestações da TPI. Contudo, nos últimos anos tem-se defendido um modelo fisiopatológico mais complexo, que inclui o mecanismo anteriormente explicado como causador da doença, mas também uma ligação destes auto-anticorpos à superfície dos megacariócitos, a nível da medula óssea, provocando uma redução da produção e da maturação medular das plaquetas ^[8]. Além disso, mais recentemente, surgiram dados que apoiam uma via alternativa de destruição periférica das plaquetas, mediada pela acção de linfócitos T citotóxicos auto-reactivos ^[8] (*vide Figura 1*).

Contudo, este modelo fisiopatológico ainda possui muitas lacunas – por um lado, em alguns estudos, até 50% dos doentes com diagnóstico de TPI não têm auto-anticorpos anti-plaquetários *detectáveis* ^[8,9]; por outro lado, até hoje, o mecanismo primário responsável pela perda de tolerância do sistema imune aos antígenos plaquetários do próprio organismo permanece desconhecido ^[8].

II. Prevalência da TPI grave durante a gravidez

Diversos estudos retrospectivos têm tentado descobrir a prevalência da TPI grave durante a gravidez. A TPI grave é definida pela presença duma contagem plaquetária inferior a $50\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas, o que parece ocorrer entre 8 e 25% de todas as grávidas com TPI.

Weber *et al* (2003), num estudo retrospectivo com dados de 119 gestações em 92 mães com TPI, verificou a ocorrência de TPI grave em apenas 15% das gestantes ^[10]. Fujita *et al*

(2010), num estudo retrospectivo com dados de 20 grávidas, refere esta condição em apenas 8,6% casos ^[11].

Contudo, estudos mais recentes, como o de Koyama *et al* (2012), um estudo com dados de 127 gestações em 88 mães com TPI, verificou a ocorrência de TPI grave em 24,2% das gestantes ^[6]. Loustau *et al* (2014), no estudo retrospectivo mais recente de maiores dimensões, envolvendo 118 gestações em 82 mães com TPI, verificou a presença duma contagem plaquetária inferior a $30\,000 \times 10^6/L$ plaquetas em 22% dos casos ^[12].

A grávida do caso clínico apresentado apresentou uma TPI grave durante todo o internamento, uma vez que alcançou como contagem plaquetária máxima $49\,000 \times 10^6/L$ plaquetas, o que ocorreu no fim do seu 1º internamento, às 26 semanas de gestação, mas este valor não voltou a ser atingido até à realização da esplenectomia, 10 semanas após o parto. Aliás, durante a maior parte da gravidez em regime de internamento hospitalar, a grávida conservou uma contagem plaquetária inferior a $10\,000 \times 10^6/L$ plaquetas, o que pode ser classificado como TPI *muito grave*.

Ao longo das últimas duas décadas, vários estudos têm tentado descobrir possíveis factores de risco para o desenvolvimento de TPI grave durante a gravidez, mas os achados dos diversos estudos nunca foram suficientemente conclusivos ou significativos. Assim, até ao momento, não existem factores de risco conhecidos (prévios à gravidez ou durante a gravidez) que se associem a maior gravidade da TPI durante a gravidez ^[1,13].

Contudo, uma vez que se sabe que a contagem plaquetária, independentemente do seu valor no início da gravidez, vai diminuindo gradualmente ao longo de toda a gravidez, é possível inferir-se que, uma grávida que tenha trombocitopenia grave logo desde o início da gestação, terá maior probabilidade de ter uma TPI *mais grave* e com *mais* complicações até ao final da gravidez.

III. Importância da TPI grave durante a gravidez

A principal relevância duma TPI grave é a sua associação com um alto risco hemorrágico, o que pode colocar em risco tanto a vida da mãe como a do feto.

A discrasia hemorrágica provocada por uma trombocitopenia tem geralmente como primeira manifestação clínica o surgimento de petéquias (considerado *sintoma leve*), podendo ser seguidas de epistaxis e/ou gengivorragias (considerados *sintomas moderados*) com a diminuição da contagem plaquetária ^[13,14].

A percentagem de grávidas que desenvolvem sintomas de discrasia hemorrágica varia consideravelmente consoante os estudos. Estudos de menores dimensões (com cerca de 30 a 40 grávidas com TPI avaliadas) verificaram a presença de complicações hemorrágicas entre 4,7% ^[9] até 23% ^[5] das grávidas, sendo que, na grande maioria dos casos, se verificou apenas sintomas leves, como petéquias.

Estudos de maiores dimensões (com mais de 100 gestações avaliadas), como o de Weibert *et al* (2003), observaram sintomas leves em 12,9% das grávidas, sintomas moderados em 18,1% das grávidas e sintomas graves em 3,4% das grávidas ^[10]; enquanto Loustau *et al* (2014) observaram sintomas leves em apenas 8,5% das gestações ^[12].

A grávida do caso clínico apresentado apresentou petéquias nos membros superiores e inferiores, que variavam em tamanho e em distribuição consoante as variações das contagens plaquetárias, em resposta às diversas terapêuticas que foram sendo administradas. Além disso, teve também vários episódios de epistáxis ou gengivorragias durante o internamento, sendo um deles de tal forma grave que necessitou de controlo da hemorragia por tamponamento realizado pela equipa de ORL.

Regra geral, assim que a contagem plaquetária se torna inferior a $20\,000 \times 10^6/L$ plaquetas, surgem manifestações de hemorragia espontânea, como hemorragia gastro-intestinal – com a presença de melenas ou de descida abrupta do valor da hemoglobina; ou hemorragia génito-urinária – com a presença de hematúria, que são considerados como *sintomas graves* ^[13,14]. Estas manifestações podem corresponder a sinais de alarme para iminente hemorragia intra-craniana ^[13,14].

Apesar do risco duma hemorragia intra-craniana espontânea ser bastante baixo, sendo inferior a 1%, é muito difícil prever quais as doentes que a terão. Numa meta-análise da autoria de Lee e Kim (1998) com doentes não-grávidas com TPI, a contagem plaquetária média foi de $14\,300 \times 10^6/L$ plaquetas nos casos em que ocorreram hemorragia intra-cerebral e $7\,700 \times 10^6/L$ plaquetas nos casos em que ocorreram hemorragia subdural ^[15].

Felizmente, no caso clínico apresentado, apesar da manutenção de contagem plaquetária inferior a $10\,000 \times 10^6/L$ plaquetas, não se verificou nenhum episódio de hemorragia gastro-intestinal, génito-urinária ou intra-craniana.

Para além dos riscos hemorrágicos, Belkin *et al* (2009), num estudo retrospectivo observacional com dados de 104 gestações de mães com TPI vs mães sem TPI, após uma análise multifactorial, verificaram que tanto o desenvolvimento de HTA como de diabetes

gestacional era 2 vezes mais frequente nas mães com TPI ^[16]. Além disso, verificaram também que a TPI era um factor de risco importante e significativo para parto pré-termo (antes das 34 semanas de gestação) ^[16].

Felizmente, no caso clínico apresentado, não se verificou nenhuma dessas 3 condições.

IV. Terapêutica convencional da TPI durante a gravidez

O tratamento de 1ª linha da TPI durante a gravidez é igual à terapêutica de 1ª linha utilizada em doentes não grávidas ^[1,17,18]. Contudo, é necessário salientar que quase todo o conhecimento que actualmente se possui acerca do tratamento e da orientação clínica da TPI durante a gravidez é baseado apenas em estudos observacionais retrospectivos ^[2].

Assim, segundo as recomendações de 2013 da ASH, uma contagem plaquetária superior a $30\,000 \times 10^6/L$ plaquetas, na ausência de manifestações de discrasia hemorrágica, requer apenas observação e seguimento clínico, pelo menos até às 36 semanas de gestação ^[1,14]. Na presença de manifestações hemorrágicas, mesmo que leves - como petéquias, ou na presença duma contagem plaquetária inferior a $30\,000 \times 10^6/L$ plaquetas, torna-se necessário recorrer a terapêutica farmacológica ^[1,14].

Os **Glicocorticóides orais** devem ser a primeira terapêutica a ser utilizada, se não houver nenhuma hemorragia activa que coloque a vida da doente em risco ^[1,14,17]. Durante a gravidez, recomenda-se a administração de Prednisona ou de Prednisolona, começando com uma dose de 0,5mg/kg por dia, escalando-se até à dose mínima necessária para obter uma contagem plaquetária segura (por norma, superior a $30\,000 \times 10^6/L$ plaquetas) ^[1]. Os Glicocorticóides não têm efeito teratogénico e são considerados como seguros durante os três trimestres da gravidez ^[1,17], tendo uma taxa de resposta que ronda os 60% ^[18] (*vide Tabela 4*). Contudo, algumas vezes, podem induzir HTA ou diabetes gestacional ^[1,17], sendo necessário vigilância.

A administração de **IVIg**, na dose 1g/kg, pode ser considerada como primeira terapêutica ou pode ser administrada nos casos em que não ocorre uma resposta plaquetária satisfatória apenas com a administração dos Glicocorticóides orais ^[1,17]. Tem uma taxa de resposta de cerca de 80% ^[18] (*vide Tabela 4*). A sua administração é considerada como segura para o feto, estando por vezes associada a efeitos adversos maternos transitórios ^[13]. Tem como factor mais desfavorável o seu elevado custo ^[17].

No caso clínico apresentado, a gestante demonstrou uma boa resposta plaquetária no seu 1º internamento após a administração de Prednisolona e de IVIg (*vide Gráfico 1 e Tabela 5*). Contudo, algumas semanas depois, quando é novamente internada, verificou-se perda da resposta a esta terapêutica (*vide Gráfico 2 e 3 e Tabela 5*), tendo sido necessário acrescentar

a administração de outros fármacos. Apesar disso, se analisarmos atentamente a variação da contagem plaquetária da doente ao longo de todo o seu 2ºinternamento (*vide Gráfico 5*), verificamos que a doente continuou a manifestar um aumento da contagem plaquetária no final de cada ciclo de administração da IVIg, apesar de esta resposta ser bastante ligeira e curta no tempo.

V. Terapêutica da TPI refractária durante a gravidez

O objectivo no tratamento da TPI é alcançar uma contagem plaquetária suficientemente alta que previna a ocorrência de episódios hemorrágicos graves, o que, por norma, corresponde entre 30 000 - 50 000 x 10⁶/L plaquetas ^[1,17]. Doentes que não respondam adequadamente à terapêutica convencional de 1ªlinha, isto é, em que não se verifique um aumento da contagem plaquetária até aos níveis recomendados (como no caso clínico apresentado), devem receber terapêutica de 2ªlinha.

Em caso de TPI refractária pode-se optar por **combinar Glicocorticóides** endovenosos **com IVIg**. No caso clínico apresentado, esta combinação não demonstrou eficácia no 2º internamento.

Outra opção de 2ª linha é a realização de **Esplenectomia** durante o 2ºtrimestre, altura em que o tamanho do útero gravídico não dificulta o procedimento cirúrgico, existindo também menores riscos anestésicos para o feto ^[1,13]. Este procedimento tem-se mostrado capaz de induzir uma remissão completa e duradoura no tempo ^[13] (*vide Tabela 4*).

No caso clínico apresentado, quando a gestante se revelou refractária à terapêutica, já se encontrava no 3ºtrimestre de gestação, já não sendo assim seguro a realização da esplenectomia.

Além disso, como recurso de excepção e como preparação para o parto, a ASH recomenda a realização de transfusões plaquetárias, apesar destas apenas provocaram uma elevação *transitória* da contagem plaquetária ^[1].

No caso clínico apresentado, sempre que a contagem plaquetária se tornava inferior a 2000 x 10⁶/L plaquetas (o que aconteceu em 3 ocasiões diferentes nas primeiras semanas do 2º internamento), era realizado uma transfusão plaquetária, o que voltava a elevar a contagem plaquetária acima das 2 000 x 10⁶/L plaquetas.

O tratamento duma TPI que se mostre refractária a estas terapêuticas de 2ªlinha, durante a gravidez, constitui um grande desafio, uma vez que os agentes terapêuticos definidos como 3ª e 4ªlinha nas doentes não-grávidas poderão ter toxicidade fetal, uma menor taxa de resposta ou uma resposta plaquetária mais lenta ^[18]. Os possíveis efeitos adversos dos fármacos

utilizados durante a gravidez devem ser sempre considerados e avaliados por uma equipa multidisciplinar, constituída por um obstetra, um hematologista e um neonatologista.

VI. Terapêutica da TPI refractária com Vincristina durante a gravidez

Na minha pesquisa bibliográfica, não encontrei, nas últimas 2 décadas, nenhum artigo que reportasse a administração de Vincristina de forma isolada (ou seja, sem a administração de outro agente de quimioterapia concomitante) em doentes grávidas. Assim, os dados acerca do uso deste fármaco provêm ou de estudos em doentes não-grávidas ou de estudos em grávidas a realizarem uma combinação de vários fármacos (por norma, anti-neoplásicos), em que a Vincristina é um deles.

A **Vincristina**, sendo um fármaco citotóxico, é potencialmente teratogénico ^[17], sendo especialmente contra-indicada durante o 1º trimestre da gestação. Contudo, em casos excepcionais, o seu uso poderá ser considerado, a partir das 20 semanas de gestação ^[18].

Stirnemann *et al* (2016) realizaram recentemente um estudo observacional retrospectivo em doentes não-grávidas com TPI refractária à administração de Glicorticóides e de IVIg, tendo-se administrado Vincristina na dose 1-1,5mg, semanalmente, num total máximo de 4 administrações (ou seja, 4 semanas) ^[19]. Stirnemann *et al* (2016) verificaram uma boa resposta plaquetária em 86% dos doentes, numa média de 7 dias após a 1ª administração de Vincristina ^[19]. Estes resultados sugerem uma boa eficácia do fármaco a curto prazo, tendo-se verificado a manutenção da resposta plaquetária durante 12-15 meses em média ^[19] (*vide Tabela 4*). Contudo, também se verificou perda da resposta a longo prazo (após cerca 15-18 meses), sendo que apenas 20% dos doentes mantinha uma resposta satisfatória à Vincristina aos 24 meses ^[19]. Também Park *et al* (2016) tinham reportado resultados muito semelhantes, num estudo com 62 doentes com TPI refractária, mesmo após esplenectomia ^[20].

A administração de Vincristina associa-se a alguns efeitos adversos importantes, sendo que o mais frequente, uma neuropatia periférica reversível, ocorre em cerca de 23-25% dos casos ^[19,20]. Mais raramente poderá ocorrer também neutropenia ^[19,20].

VII. Terapêutica da TPI refractária com Eltrombopag durante a gravidez

O Eltrombopag é um fármaco que foi aprovado em 2008 pela FDA para o tratamento da TPI refractária, em doentes não grávidas, e que tem obtido bastante sucesso terapêutico ^[17,21] (*vide Tabela 4*). Vários estudos têm demonstrado que os doentes tratados com este fármaco conseguem alcançar uma resposta completa plaquetária sustentada e durável no tempo, o que se associa a uma melhoria significativa na qualidade de vida ^[22].

Farmacologicamente, o Eltrombopag é um mimético não-peptídico da trombopoietina (TPO), a hormona responsável pela regulação da produção das plaquetas a nível medular [17,21]. Este fármaco actua como agonista dos receptores da TPO, presentes nas membranas celulares dos megacariócitos, desencadeando o seu crescimento e diferenciação e, promovendo assim, um aumento da produção de plaquetas pela medula óssea [17,21]. O Eltrombopag é um fármaco de administração oral, com uma dose inicial de 50mg/dia, podendo aumentar-se até 75mg/dia, se necessário.

Contudo, apesar do seu sucesso e ampla utilização, existem pouquíssimos dados acerca dos seus efeitos e do seu perfil de segurança durante a gravidez [17,21]. A FDA classificou-o como fármaco de classe C, não existindo até ao momento nenhum estudo adequado e bem controlado acerca do uso do Eltrombopag durante a gravidez [17,21]. Em estudos animais com doses tóxicas, pareceu estar associado a letalidade embrionária e a uma diminuição acentuada do peso fetal [21].

Na minha pesquisa bibliográfica, encontrei publicado um único case report, da autoria de Purushothaman *et al* (2016), reportando a administração deste fármaco numa grávida de 29 semanas, que apresentava uma contagem plaquetária de $10\,000 \times 10^6/L$ plaquetas e manifestações hemorrágicas, mesmo estando sob terapêutica com Prednisolona 40mg 2x/dia e Azatioprina 50mg/dia [17]. Nesse caso clínico, após 2 semanas de administração do Eltrombopag na dose de 25mg/dia, durante os primeiros 7 dias, e 50mg/dia na semana seguinte, verificou-se uma subida do número de plaquetas para cerca de $30\,000 \times 10^6/L$ plaquetas e o desaparecimento de todas as manifestações hemorrágicas. Assim, nesse caso clínico, decidiu-se continuar a administração do Eltrombopag na dose de 50mg/dia até ao fim da gravidez, verificando-se a manutenção dessa resposta plaquetária [17].

Os efeitos adversos mais frequentemente relacionados com a administração do Eltrombopag incluem (por ordem decrescente de frequência) náuseas, diarreia, vómitos, mialgias, infecção do trato urinário, odinofagia, faringite, lombalgia, infecção por Influenza, parestesias e rash cutâneo [21]. A complicação mais importante relacionada com o uso deste fármaco é a sua possível hepatotoxicidade, recomendando-se uma monitorização periódica da função hepática durante a sua utilização [21].

No caso clínico apresentado, uma vez que a grávida já apresentava 29 semanas de gestação quando se verificou a refractariedade à terapêutica convencional da TPI e tendo em conta os bons resultados obtidos pelos estudos mais recentes, decidiu-se, em equipa multidisciplinar, adicionar 4 administrações de Vincristina e administração diária de Eltrombopag 50mg/dia

(que posteriormente se escalou para 75mg/dia). Após a 3ª administração de Vincristina, verificou-se durante cerca de 1 semana e pela primeira vez nesse internamento, uma contagem plaquetária superior a $12\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas, alcançando-se inclusivamente a contagem plaquetária mais alta do 2º internamento de cerca de $31\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas. Contudo, esta resposta plaquetária não teve a duração esperada, voltando em poucos dias à contagem plaquetária de “base” da grávida (em cerca de $3\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas). Desta forma, foi necessário recorrer à administração de um novo fármaco – o Rituximab.

VIII. Terapêutica da TPI refractária com Rituximab durante a gravidez

O Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico (murino/humano) especificamente direccionado contra o antígeno CD20+, que está presente na superfície celular dos linfócitos pré-B e B [23,24]. A administração do Rituximab provoca a opsonização e posterior destruição dos linfócitos B através de mecanismos complemento-dependentes, anticorpo-dependentes e por indução da apoptose [18], o que se traduz numa diminuição rápida e sustentada do seu número na circulação periférica [23]. Esta resposta é obtida em cerca de 62,5% dos casos, ao fim de 1 a 8 semanas de administração (tempo médio de resposta de 5,5 semanas) [18] (*vide Tabela 4*).

Além disso, em cerca 40% dos casos, os doentes tratados com Rituximab conseguem manter uma resposta plaquetária completa e sustentada durante os 2 anos seguintes, sem necessitarem de outras terapêuticas. Assim, actualmente, o Rituximab é considerado como terapêutica de eleição de 2ª linha em doentes não-grávidas com TPI [18]. O regime terapêutico do Rituximab envolve usualmente 4 administrações semanais de $375\text{mg}/\text{m}^2$ [23,24].

Uma das complicações mais importantes do uso do Rituximab, apesar de bastante rara, é a leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma doença desmielinizante mediada por vírus, tipicamente associada à imunossupressão, que parece afectar <1% dos doentes tratados com este fármaco [18].

Tal como outros anticorpos monoclonais, o Rituximab é constituído por uma Imunoglobulina G1κ (IgG1κ) e, portanto, é capaz de atravessar a barreira hemato-placentária [23,24]. As IgG humanas são selectivamente transportadas através da placenta até à circulação fetal, mas em quantidade variável consoante as semanas de gestação [23,24]. As IgG são encontradas em pequeníssimas quantidades na circulação fetal durante o 1º trimestre de gestação [23,24]. Os seus níveis aumentam gradualmente durante o 2º trimestre e alcançam valores séricos semelhantes aos maternos por volta da 26ª semana de gestação [23,24]. A transferência máxima de IgG através da barreira hemato-placentária ocorre nas 4 últimas

semanas de gestação, sendo que a concentração fetal frequentemente excede a concentração materna na altura do parto ^[23,24].

Uma vez que o Rituximab é constituído por uma IgG, ao atravessar a barreira placentária e ao alcançar a circulação sanguínea fetal, poderá interferir com o desenvolvimento fetal e neonatal dos linfócitos B, induzindo (teoricamente) um estado de imunodepressão com linfopenia e aumentando a susceptibilidade a infecções no período peri-parto e neonatal ^[24,25].

O Rituximab está actualmente classificado pela FDA como sendo um fármaco de classe C ^[24,25] uma vez que se verificou em estudos animais (nomeadamente em macacos) a ocorrência de efeitos adversos fetais dose-dependentes (diminuição da contagem periférica de linfócitos B e imunossupressão durante os primeiros 6 meses de vida; o efeito era reversível ao fim de 6 meses; contudo, nunca se identificou efeitos teratogénicos), sem que hajam estudos adequados e bem controlados em humanos. Contudo, considera-se que os potenciais efeitos benéficos do fármaco podem, em alguns casos, ser superior aos potenciais riscos ^[23].

Poucos *case reports* estão publicados acerca da administração de Rituximab durante a gravidez por TPI refractária ^[18,24,25]. Contudo, todos parecem unânimes que, apesar de em alguns casos se verificar depleção dos níveis de linfócitos B no RN, este é um efeito transitório do uso de Rituximab durante a gravidez e que os níveis de linfócitos B dos RN reverterem rápida e espontaneamente (no máximo até os 4-6 meses de vida), sem ocorrência de complicações infecciosas ou hemorrágicas na grande maioria dos casos ^[18,24,25].

No caso clínico apresentado, após a manutenção da refractariedade da TPI da gestante às 4 administrações de Vincristina e dos quase 20 dias de administração diária de Eltrombopag, decidiu-se, em reunião multidisciplinar, suspender as administrações de Vincristina e adicionar à restante terapêutica 4 administrações semanais de Rituximab, na dose de $375\text{mg}/\text{m}^2$, ou seja, 600mg. Contudo, não se verificou uma boa resposta à sua administração, sendo que a contagem plaquetária permaneceu quase sempre abaixo das $6-7\ 000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas, com apenas uma elevação de curta duração até às $13\ 000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas na 2ª semana de administração do Rituximab.

Infelizmente, no caso clínico apresentado, desconhece-se a contagem de linfócitos B do RN, pelo que não é possível pronunciarmo-nos acerca dos seus efeitos neonatais.

IX. Importância da TPI grave durante o período peri-parto

O valor da contagem plaquetária materna é particularmente relevante no período peri-parto. Historicamente, a cesariana era o tipo de parto recomendado em todas as grávidas com TPI, por receio do risco hemorrágico materno e, principalmente, neonatal ^[2,26]. Contudo, na última década, vários estudos demonstraram que o risco de hemorragia neonatal é, na

realidade, bastante baixo e que, nos casos em que ocorriam complicações hemorrágicas (maternas ou neonatais), não estavam relacionados com o tipo de parto nem com a contagem plaquetária materna prévia ao parto ^[2,26].

Desta forma, as recomendações de 2013 da ASH referem que a presença duma TPI materna já não é indicação formal para realização de cesariana electiva e que o tipo de parto deve ser baseado unicamente em critérios obstétricos ^[1]. Apesar disso, é também recomendado que se evite todos os procedimentos que se associem a aumento do risco hemorrágico neonatal, nomeadamente o uso de fórceps ou extracção por vácuo durante o parto vaginal ^[2,13,26].

A realização de partos vaginais sem complicações em grávidas com TPI grave tem sido descrita em diversos estudos observacionais retrospectivos. No estudo de Koyama *et al* (2012), 24% das grávidas tinham uma contagem plaquetária entre 20-50 000 x 10⁶/L plaquetas, sendo que a grande maioria teve um parto vaginal sem complicações ^[6]. Também Webert *et al* (2003) descreveram a realização de partos vaginais sem complicações em várias grávidas, sendo que num dos casos a contagem plaquetária era de apenas 19 000 x 10⁶/L plaquetas ^[10].

No entanto, apesar da actualização das recomendações da ASH e dos diversos casos publicados de partos vaginais em grávidas com TPI grave sem complicações, não está ainda definido qual o limiar plaquetário mínimo para a realização dum parto vaginal, com segurança materna e fetal ^[2,13,26]. Uma vez que há sempre o risco de ser necessário converter o parto vaginal em cesariana de urgência, é geralmente recomendado que se tente alcançar uma contagem plaquetária mínima de 50 000 x 10⁶/L plaquetas no momento do parto ^[2,13,26].

Para atingir o alvo das 50 000 x 10⁶/L plaquetas, pode ser administrada uma combinação de Glicocorticóides, IVIg e transfusões de plaquetas nos dias em que antecedem a data prevista para o parto ou no início do trabalho de parto ^[2,13,26].

No caso clínico apresentado, pela manutenção da contagem plaquetária inferior a 10 000 x 10⁶/L plaquetas, apesar de todas as tentativas terapêuticas, decidiu-se realizar o parto por cesariana electiva às 36 semanas de gestação. Como preparação para o parto, cinco dias antes da data da cesariana electiva, interrompeu-se toda a terapêutica, com excepção do Eltrombopag e dos Glicocorticóides, e realizou-se um novo ciclo de IVIg. Além disso, no dia da cesariana realizou-se 2 transfusões de plaquetas, com estimativa de se ter alcançado as 11-12 000 x 10⁶/L plaquetas no momento do parto.

X. Trombocitopénia neonatal alo-imune

RN filhos de mães com TPI estão sob risco de desenvolverem igualmente trombocitopénia transitória, com todas as complicações associadas a este estado. Como foi dito anterior, já há vários anos que se sabe que as IgG maternas são activamente transportadas através da placenta até à circulação fetal, em especial ao longo do 3º trimestre de gestação [7]. Desta forma, é possível que os auto-anticorpos anti-plaquetários maternos possam também atravessar a placenta e passar para a circulação fetal, provocando uma trombocitopénia fetal ou neonatal alo-imune [6,9].

A percentagem de casos de trombocitopénia neonatal [TPN] (ou seja, de RN com contagem plaquetária inferior a $150\,000 \times 10^6/L$ plaquetas) varia bastante consoante os estudos. No estudo retrospectivo de Bayhana *et al* (2016) com 36 gestações, verificou-se TPN em 56% dos casos e TPN grave (contagem plaquetária do RN inferior a $50\,000 \times 10^6/L$ plaquetas) em 28% dos casos, sendo que 3 RN (8,7%) desenvolveram sintomas clínicos leves, como hemorragia umbilical ou petéquias [3]. Resultados semelhantes tinham sido anteriormente reportados por van der Lugt *et al* (2013) [9]. Contudo, nenhum RN em ambos os estudos teve complicações hemorrágicas neonatais importantes.

Por outro lado, tanto no estudo de Loustau *et al* (2014) como no de Koyama *et al* (2012), os 2 estudos retrospectivos mais recentes de maiores dimensões (com 118 e 127 gestações avaliadas, respectivamente) apenas 15-18% dos RN desenvolveram TPN [6,12]. Verificaram também que a TPN grave ocorria em ~8,5% dos RN avaliados, o que correspondia a cerca de 45% do total de RN que desenvolviam TPN [6,12]. Apesar disso, em ambos os estudos não se verificou nenhuma complicação hemorrágica neonatal pela trombocitopénia [6,12].

Apesar das taxas significativas de trombocitopénia nestes recém-nascidos, apenas cerca de 3-5% têm complicações leves neonatais, como petéquias, cefalo-hematoma, hematúria, hemorragia gastro-intestinal ligeira e hemorragia umbilical [3,7,9,12,26]. Complicações hemorrágicas graves, induzidas pela TPN, como hemorragia intra-craniana, hemorragia gastro-intestinal e derrame hemorrágico pericárdico, têm sido reportadas em cerca de 1% casos [7]. Nomeadamente, a hemorragia intra-craniana (HIC) neonatal tem sido reportada em alguns estudos com uma taxa variável entre 0,1 e 1,8% [3,24].

Koyama *et al* (2012) analisaram todos os casos publicados entre 1960 e 2010 de HIC fetal ou neonatal secundária a TPI materna [6]. Tal como é expectável, os outcomes dos 22 casos encontrados foram bastante desfavoráveis: 5 nados-mortos, 6 mortes perinatais e 4 RN que ficaram com deficiência psicomotora. Felizmente, também se verificou que 4 dos 22 RN não ficaram com nenhuma sequelas neurológicas aparentes [6].

No caso clínico apresentado, em D1 de vida do RN verificou-se a presença de TPN grave, com contagem plaquetária de $19\,000 \times 10^6/L$ plaquetas, sem ter ocorrido, contudo, nenhuma discrasia hemorrágica. A pesquisa de anticorpos anti-plaquetários teve um resultado positivo. Felizmente, após 2 ciclos de IVIg, verificou-se uma resposta plaquetária completa, com permanência da contagem plaquetária sempre acima das $300\,000 \times 10^6/L$ plaquetas até ao dia da alta, em D16 de vida. Além disso, até ao final do 2º mês de vida, não se verificou nenhuma intercorrência de discrasia hemorrágica nem nenhuma intercorrência infecciosa, mantendo-se a contagem plaquetária do lactente sempre superior às $280\,000 \times 10^6/L$ plaquetas.

Koyama *et al* (2012) tentaram também identificar possíveis factores que conferissem maior probabilidade de TPN grave nos RN filhos de mães com TPI. Os autores avaliaram diversas variáveis maternas, como a altura do diagnóstico de TPI materna (previamente ou durante a gravidez), a realização de esplenectomia materna antes da gravidez, a terapêutica utilizada durante a gravidez e anteparto, a evolução da contagem plaquetária materna ao longo de toda a gravidez (especialmente se tivesse ocorrido TPI grave durante a gravidez) e o tipo de parto (vaginal ou cesariana) ^[6]. No final do estudo, apenas a TPI materna refractária à esplenectomia prévia revelou ser um factor de risco importante para indução de TPN mais grave e para aumentar a incidência de HIC neonatal ou fetal ^[6] tal como já tinha sido sugerido por Payne *et al* (1997) ^[27].

Também Loustau *et al* (2014) verificaram que a esplenectomia materna prévia era um factor de risco independente e significativamente associado à TPN grave (77,8% vs. 10,5%, com OR 16,7) ^[12]. Os resultados deste estudo vieram reforçar os resultados obtidos em estudo anteriores ^[4,6,7,9,26], que indicavam a esplenectomia materna prévia à gravidez como factor de risco *muito importante* para maior gravidade da TPN.

Koyama *et al* (2012), para além da importância da esplenectomia materna prévia, verificaram também uma forte correlação entre o desenvolvimento de TPN no 1º filho e o seu desenvolvimento também no 2º filho da mesma mãe com TPI ^[6]. Neste estudo, foi possível verificar-se uma forte correlação entre o valor da contagem plaquetária entre irmãos, uma concordância na gravidade da TPN entre irmãos e uma concordância na altura do desenvolvimento da TPN entre irmãos ^[6]. Estes autores sugeriram que a razão por detrás desta forte correlação se devesse à manutenção da agressividade e da avidade dos anticorpos maternos contra as plaquetas (materna e neonatais) ^[6]. Já anteriormente vários estudos tinham proposto esta associação ^[4,7,9].

Quanto à associação entre a gravidade da trombocitopénia materna (TPM) e da TPN, os estudos já não são tão concordantes entre si. Por um lado, vários estudos, como o de Roberts *et al* (2008) e o de Ozkan *et al* (2010), declararam que a gravidade da TPM durante a gravidez era um dos parâmetros mais úteis e confiáveis na predição do desenvolvimento de TPN [28,29] tal como já tinha sido sugerido anteriormente por Webert *et al* (2003) e por Valat *et al* (1998) [10,30].

Contudo, por outro lado, Bayhana *et al* (2016) não encontraram nenhuma associação estatisticamente relevante entre o valor da TPM e o da TPN, nem tendo em conta a contagem plaquetária materna ao longo da gravidez nem na altura do parto [3], tal como já tinha sido verificado por Koyama *et al* (2012) [6].

Assim, apesar de vários factores preditivos de trombocitopénia e hemorragia neonatal terem sido investigados ao longo das últimas décadas, até hoje não se identificaram, com confiança, outros factores de risco significativos, para além da esplenectomia materna prévia à gravidez e da ocorrência de TPN no 1º filho [3,6,9,12].

No caso clínico apresentado, a observação da forte associação destes dois factores de risco terão particular relevância no futuro, caso a nossa doente deseje voltar a engravidar, uma vez que se revelou necessário proceder a esplenectomia total laparoscópica, 10 semanas depois do parto, para controlo da trombocitopénia e, uma vez que o 1º filho desta doente desenvolveu no 1º dia de vida uma TPN grave, com contagem plaquetária inferior a $20\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas.

Por norma, a TPN alcança o seu valor mais baixo (o valor *nadir*) entre o 2º e o 5º dia de vida, o que é explicado pelo aumento da actividade do sistema reticulo-endotelial neonatal durante esse período, provocando um aumento da destruição plaquetária periférica [3,9]. Desta forma, é crucial monitorizar com atenção e diariamente a contagem plaquetária dos RN durante, pelo menos, a primeira semana de vida [3,9,13]. Além disso, Gernsheimer *et al* (2013) recomendam que se evite todas as injecções intramusculares, inclusivamente a da vitamina K, até se ter uma contagem plaquetária capilar ou do cordão umbilical do RN [13].

Se se verificar TPN grave, com contagem plaquetária entre 30 e $50\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas mas na ausência de manifestações hemorrágicas, recomenda-se a administração de IVIg isoladamente ou em associação com Metilprednisolona, dependendo da gravidade da trombocitopénia e da resposta à terapêutica instituída [3,9,13].

Se a contagem plaquetária for inferior a $30\,000 \times 10^6/\text{L}$ plaquetas ou se ocorrer hemorragia neonatal (mesmo que ligeira, como hemorragia umbilical ou petéquias), recomenda-se, além da terapêutica mencionada, a realização de transfusão de plaquetas [3,9,13].

Habitualmente verifica-se a recuperação da contagem plaquetária dos RN até valores normais nas 2 primeiras semanas de vida, podendo essa recuperação ocorrer em alguns casos apenas no final do 1º a 3º mês de vida [9,13].

Além disso, recomenda-se também a realização duma ecografia encefálica transfontanelar, pelo menos até ao final do 1º mês de vida, em todos os RN que tiveram TPN grave, mesmo na ausência de sintomas, uma vez que a hemorragia intra-craniana neonatal pode não apresentar manifestações clínicas [9,13].

No caso clínico apresentado, em D1 de vida do RN verificou-se a presença de TPN grave, com uma contagem plaquetária *nadir* de $19\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas, mas sem aparente ocorrência de discrasia hemorrágica. Felizmente, obteve-se uma resposta plaquetária completa após 2 ciclos de IVIg, alcançando-se uma contagem plaquetária superior a $280\ 000 \times 10^6/L$ plaquetas, que perdurou pelo menos até ao final do 2º mês de vida.

XI. Conclusão

Apesar da TPI ser a 2ª causa mais frequente de trombocitopénia isolada durante a gravidez, o desenvolvimento duma TPI grave é uma situação rara, que ocorre em apenas 8 a 25% de todas as grávidas com TPI. A ocorrência duma TPI grave e, simultaneamente, refractária à terapêutica estabelecida como 1ª e 2ª linha é um evento ainda mais raro, cuja prevalência é actualmente desconhecida, o que faz com que a maioria dos centros hospitalares tenha pouquíssima experiência acerca da conduta a seguir.

No caso clínico apresentado, apesar de não se ter conseguido alcançar uma resposta plaquetária completa à administração dos novos agentes terapêuticos, como o Eltrombopag e o Rituximab, a resposta plaquetária alcançada foi suficiente para não ocorrerem complicações hemorrágicas graves, nem maternas nem neonatais, sendo que também não se identificaram nenhuns efeitos adversos importantes.

Como para todos os novos agentes terapêuticos, é necessário realçar a importância da realização de novos estudos na população grávida, a fim de podermos compreender os benefícios, assim como os possíveis efeitos adversos destes novos fármacos, de modo a que seja possível, num futuro próximo, redigir normas de orientação clínica internacionais e consensuais acerca da terapêutica da TPI grave e refractária durante a gravidez.

AGRADECIMENTOS

Expresso aqui o meu agradecimento a todos os que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

À Dra. Cláudia Araújo, por me ter proporcionado as condições necessárias para a elaboração da minha Tese. O meu profundo agradecimento pela orientação e apoio prestados.

Á minha família, em especial à minha mãe, por todo o amor e dedicação e pelo ensino da virtude da paciência e da perseverança.

Aos meus amigos de curso, em especial à Rosário Cercas e ao Ricardo Gaspar, pelo incentivo e confiança constantes e incondicionais.

A Deus, por todo o amor, misericórdia e esperança.

BIBLIOGRAFIA

1. Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R & James AH. (2013). *2013 Clinical Practice Guideline on Thrombocytopenia in Pregnancy*. American Society of Hematology.
2. Piatek CI, El-Hemaidi I, Feinstein DI, Liebman HA & Akhtari M. (2015). *Management of immune-mediated cytopenias in pregnancy*. Autoimmunity Reviews, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.003>
3. Bayhana T, Tavit B, Korkmaz A, Unal S, Hanalioglu D, Yigit S, Gumruk F, Cetin M & Yurdakok M. (2016). *Neonates born to mothers with immune thrombocytopenic purpura: A single-center experience of 20 years*. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 27(1), 19–23. doi:10.1097/MBC.0000000000000378
4. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, Dan K, Omine M & Mizoguchi H. (2002). *Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates*. International Journal of Hematology, 75(4), 426–433. doi:10.1007/BF02982137
5. Won YW, Moon W, Yun YS, Oh HS, Choi JH, Lee YY, Kim IS, Choi IY & Ahn MJ. (2005). *Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. The Korean Journal of Internal Medicine, 20, 129–134
6. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T & Kimura T. (2012). *Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura*. American Journal of Hematology, 87(1), 15–21. doi:10.1002/ajh.22178
7. Gill KK & Kelton JG. (2000). *Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy*. Seminars in Hematology, 37(3), 275–289. doi:10.1053/shem.200.8960
8. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A & Amadori S. (2008). *Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management*. Thrombosis and Haemostasis, 99, 4–13. doi:10.1160/TH07-08-0513
9. van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A & Lopriore E. (2013). *Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura*. Vox Sanguinis 105(3), 236–243. <https://doi.org/10.1111/vox.12036>
10. Webert K, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM & Kelton JG. (2003) *A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Blood, 102, 4306–4311. doi:10.1182/blood-2002-10-3317.

11. Fujita A, Sakai R, Matsuura S, Yamamoto W, Ohshima R, Kuwabara H, Okuda M, Takahashi T, Ishigatsubo Y & Fujisawa S. (2010) *A retrospective analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center study*. International Journal of Hematology, 92, 463–467. doi:10.1007/s12185-010-0684-8
12. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, Bailly L, Khellaf M & Touboul C. (2014). *Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women*. British Journal of Haematology, 166(6):929–35. doi:10.1111/bjh.12976
13. Gernsheimer T, James AH & Stasi R. (2013). *How I treat thrombocytopenia in pregnancy*. Blood, 121(1), 38–47. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944>
14. Neunert C, Lim W & Crowther M. (2011). *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. Blood, 117(16), 4190–4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>.
15. Lee M & Kim W. (1998). *Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenia purpura: report of seven patients and a meta-analysis*. Neurology, 50:1160–3. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.4.1160>
16. Belkin A, Levy A & Sheiner E. (2009). *Perinatal outcomes and complications of pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura*. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 22(11), 1081–1085. <https://doi.org/10.3109/14767050903029592>
17. Purushothaman J, Puthumana K, Kumar A, Innah S & Gilvaz S. (2016). *A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with Elthrombopag*. Asian Journal of Transfusion Science, 10(2), 155. doi: 10.4103/0973-6247.177204
18. Gall B, Yee A, Berry B, Bircham D, Hayashi A, Dansereau J & Hart J. (2010). *Rituximab for Management of Refractory Pregnancy-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 32(12), 1167–1171. Doi:10.1016/S1701-2163(16)34741-7
19. Stirnemann J, Kaddouri N, Khellaf M, Morin AS, Prendki V, Michel M, Arsène M, Bierling P, Fenaux P, Godeau B & Fain O. (2016). *Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: A retrospective study of 35 patients*. European Journal of Haematology, 96(3), 269–275. <https://doi.org/10.1111/ejh.12586>
20. Park YH, Yi HG, Lee MH, Kim CS & Lim JH. (2016). *Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune*

- thrombocytopenia: a retrospective single-center study*. International Journal of Hematology, 103(2), 180–188. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1903-0>
21. Kuter DJ. (2009). *Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia*. Annual Review of Medicine, 60, 193–206. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.181154
 22. Patil AS, Dotters-Katz SK, Metjian AD, James AH & Swamy GK. (2013). *Use of a thrombopoietin mimetic for chronic immune thrombocytopenic purpura in pregnancy*. Obstetrics and Gynecology, 122(2 Pt 2), 483–5. doi:10.1097/AOG.0b013e31828d5b56
 23. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A & Farmer P. (2011). *Pregnancy outcomes after maternal exposure to Rituximab*. Blood, 117(5), 1499–1506. doi:10.1182/blood-2010-07-295444
 24. Sarno MA, Mancari R, Azim Jr HA, Colombo N & Peccatori FA. (2013). *Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy?*. Immunotherapy, 5(7), 733–741. doi: 10.2217/IMT.13.64
 25. Klink DT, Van Elburg RM, Schreurs MWJ & Van Well GTJ. (2008). *Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development*. Clinical and Developmental Immunology, doi:10.1155/2008/271363
 26. Stavrou E & McCrae KR (2009). *Immune Thrombocytopenia in Pregnancy*. Hematology/Oncology Clinics of North America, 23(6), 1299–1316. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.08.005>
 27. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL & Kelly TF. (1997). *Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 177:149–155. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70454X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70454X)
 28. Roberts I, Stanworth S & Murray NA. (2008). *Thrombocytopenia in the neonate*. Blood Reviews, 22:173–186; doi:10.1016/j.blre.2008.03.004
 29. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Ali R, Güneş AM, Baytan B, Ozkalemkaş F, Ozkocaman V, Özçelik T, Günay U, Tunalı A, Kimya Y & Cengiz C. (2010) *Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura*. Journal of Perinatology, 30:38–44; doi: 10.1038/jp.2009.134.
 30. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P, Puech F, Bauters F & Jude B. (1998) *Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia*. British Journal of Haematology, 103:397– 401; doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.01006.x

31. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Donald MA, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M & George JN (2009). *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group*. Blood 113(11), 2386–2393. DOI 10.1182/blood-2008-07-162503

GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Tabela 1

ANÁLISES / SEROLOGIAS	DATA DA REALIZAÇÃO	RESULTADO
S. sífilis	04/09/2016	Não reactivo
Anti-HIV 1 e 2	04/09/2016	Não reactivo
Ac irregulares PAI	04/09/2016	Negativo
ANA	05/09/2016	Negativo
Ac anti-citoplasmáticos	05/09/2016	Negativo
Ac anti-dsDNA	05/09/2016	Negativo
ANA screening	05/09/2016	Negativo
ANCA-MPO	05/09/2016	Negativo
ANCA-PR3	05/09/2016	Negativo
RA teste	05/09/2016	< 10,0
AgHBs / AcHBs / AcHBc	05/09/2016	Negativo / positivo / negativo
Ac anti-VHC	05/09/2016	Negativo
CMV – IgG / IgM	05/09/2016	Positivo (500) / negativo
Parvovírus – IgG / IgM	05/09/2016	Positivo / negativo
EBV - IgG VCA / IgM VCA / IgG EBNA1	05/09/2016	Positivo / negativo / positivo
Toxoplasmose - IgG / IgM	05/09/2016	Positivo (250) / negativo
Complemento C3 /C4	05/09/2016	148 / 23
Ac anti-plaquetários – método directo	06/09/2016	Negativos
Ac anti-plaquetários – método indirecto	06/09/2016	Positivos para GP IIb/IIIa e GP Ia/IIa
Haptoglobina	07/09/2016	153
Mielograma	04/10/2016	Normocelular, com aumento dos megacariócitos (1,2%)

Tabela 1 – Resultados das análises laboratoriais e das serologias realizadas no caso clínico

GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Gráfico 1

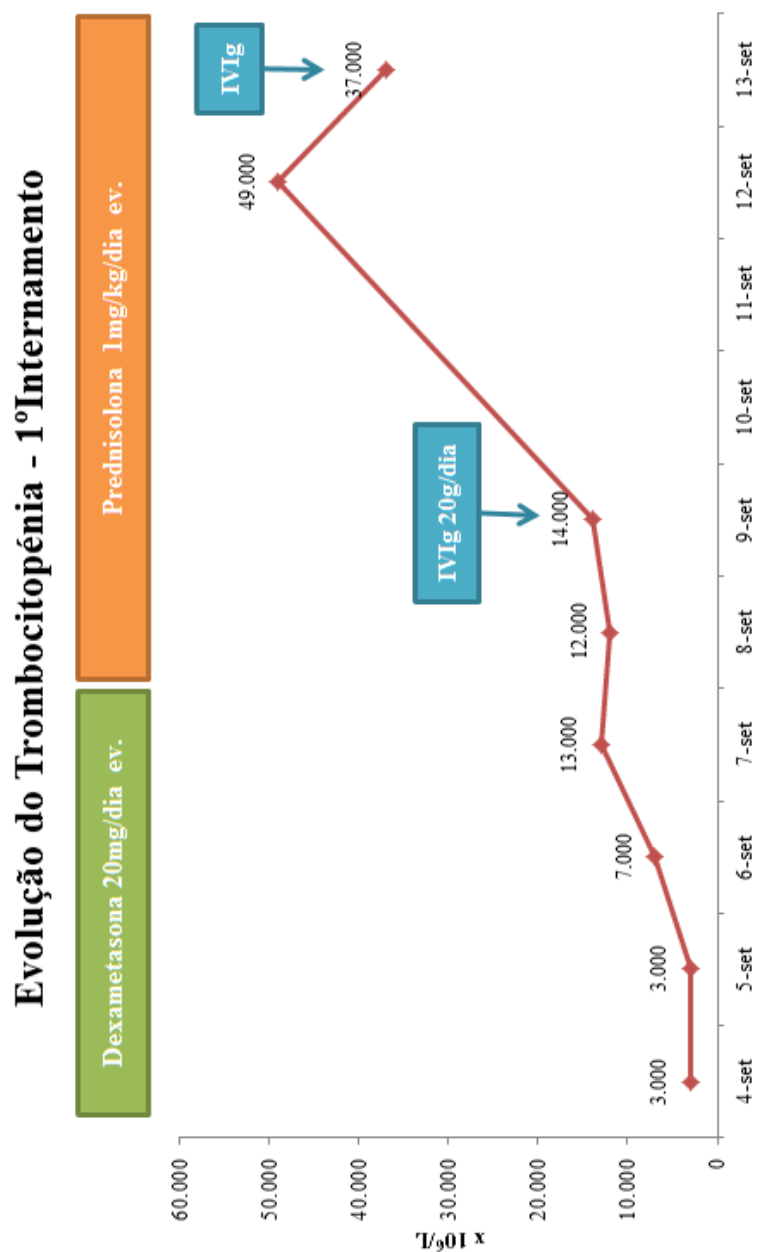


Gráfico 1 – Representação gráfica da evolução da contagem plaquetária da grávida durante o 1º internamento hospitalar.

GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Tabela 2

EVOLUÇÃO DA CONTAGEM PLAQUETÁRIA - 1º INTERNAMENTO								
Data	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D9	D10
Contagem plaquetária	3 000	3 000	7 000	13 000	12 000	14 000	49 000	37 000

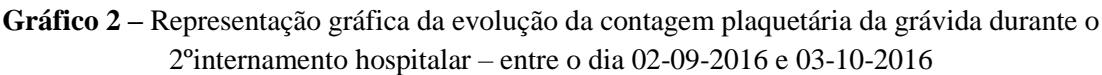
Tabela 2 – Evolução da contagem plaquetária da grávida durante o 1ºinternamento hospitalar.

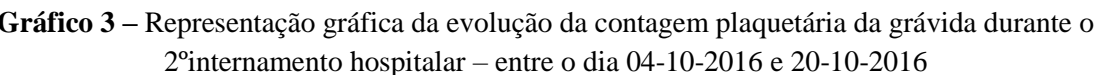
GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Tabela 3

EVOLUÇÃO DA CONTAGEM PLAQUETÁRIA - 2º INTERNAMENTO									
Data	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9
Contagem plaquetária	3 000	1 000	3 000	2 000	7 000	11 000	4 000	7 000	5 000
Data	D10	D11	D13	D14	D15	D17	D18	D22	D23
Contagem plaquetária	5 000	3 000	2 000	1 000	3 000	4 000	12 000	30 000	31 000
Data	D24	D25	D28	D29	D30	D31	D32	D35	D37
Contagem plaquetária	17 000	10 000	3 000	3 000	6 000	3 000	4 000	7 000	13 000
Data	D38	D39	D42	D44	D45	D46	D49	D50	D51
Contagem plaquetária	6 000	7 000	3 000	2 000	3 000	2 000	5 000	3 000	3 000
Data	D52	D53	D56	D57		D133	D138	D149	
Contagem plaquetária	3 000	4 000	2 000	7 000		1 145 000	177 000	37 000	

Tabela 3 – Evolução da contagem plaquetária da grávida durante o 2ºinternamento hospitalar.





GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Gráfico 4

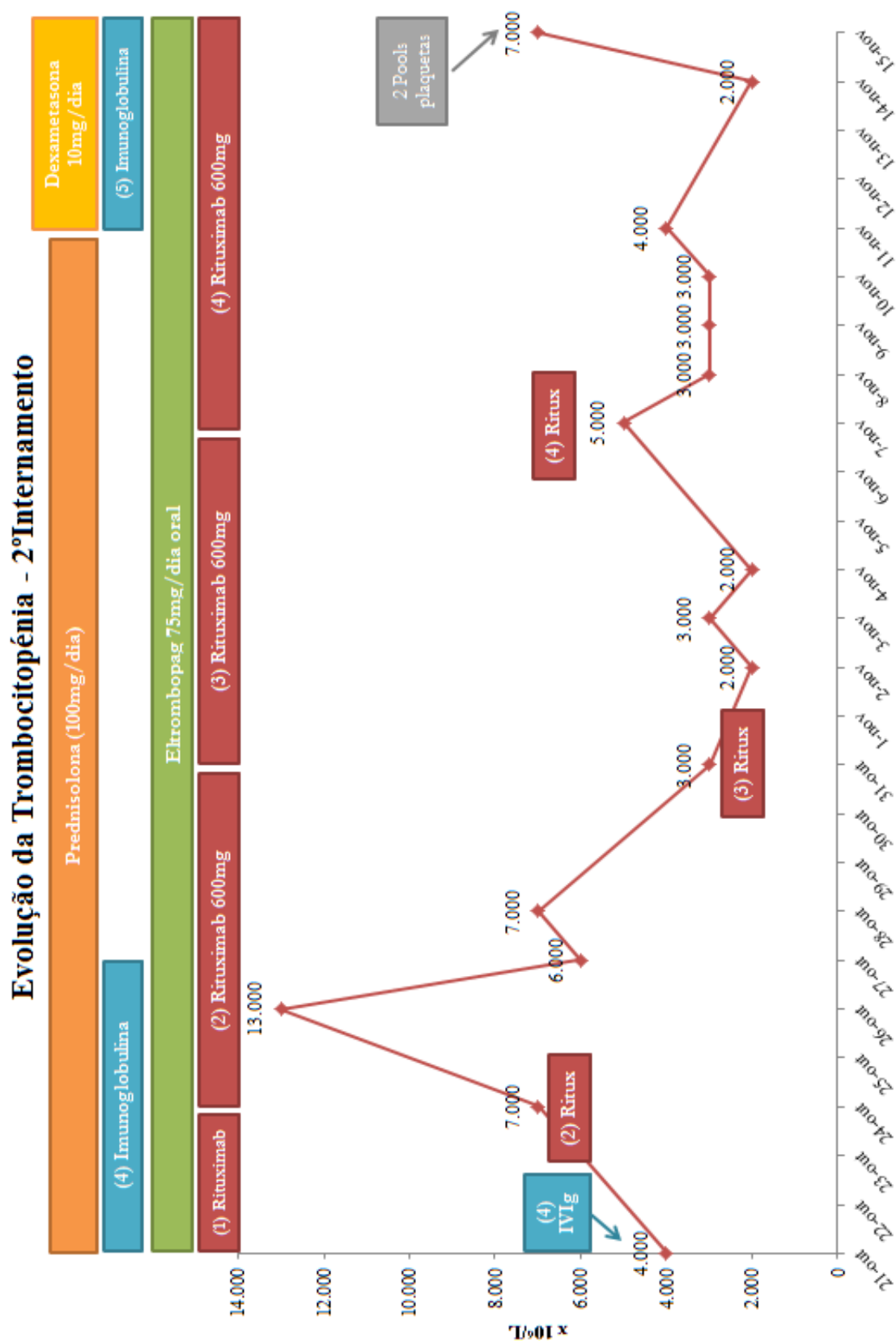


Gráfico 4 – Representação gráfica da evolução da contagem plaquetária da grávida durante o 2ºinternamento hospitalar – entre o dia 12-10-2016 e 15-11-2016

GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Gráfico 5

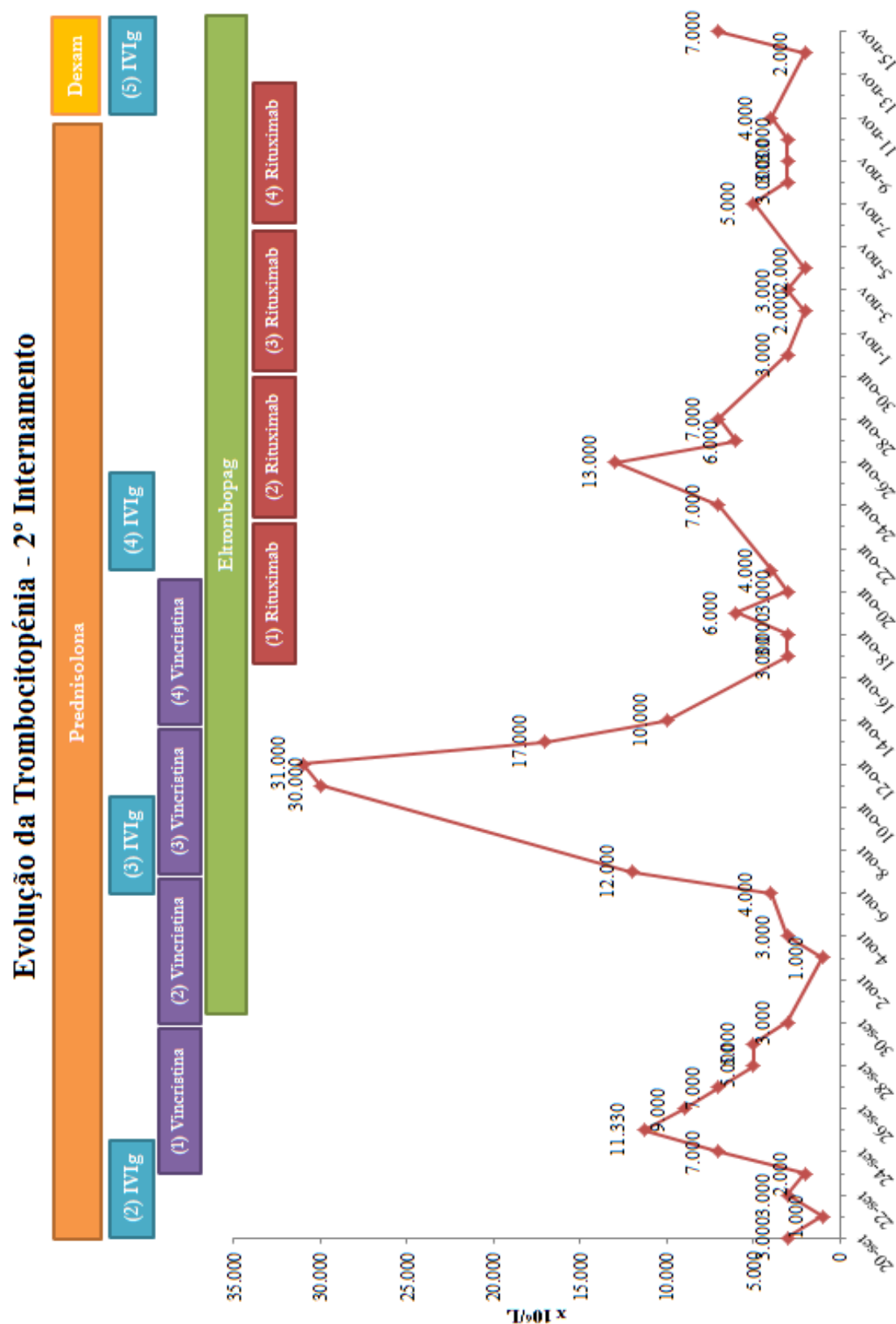


Gráfico 5 – Representação gráfica da evolução da contagem plaquetária da grávida durante a totalidade do 2º internamento hospitalar – entre o dia 02-09-2016 e 15-11-2016

GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Figura 1

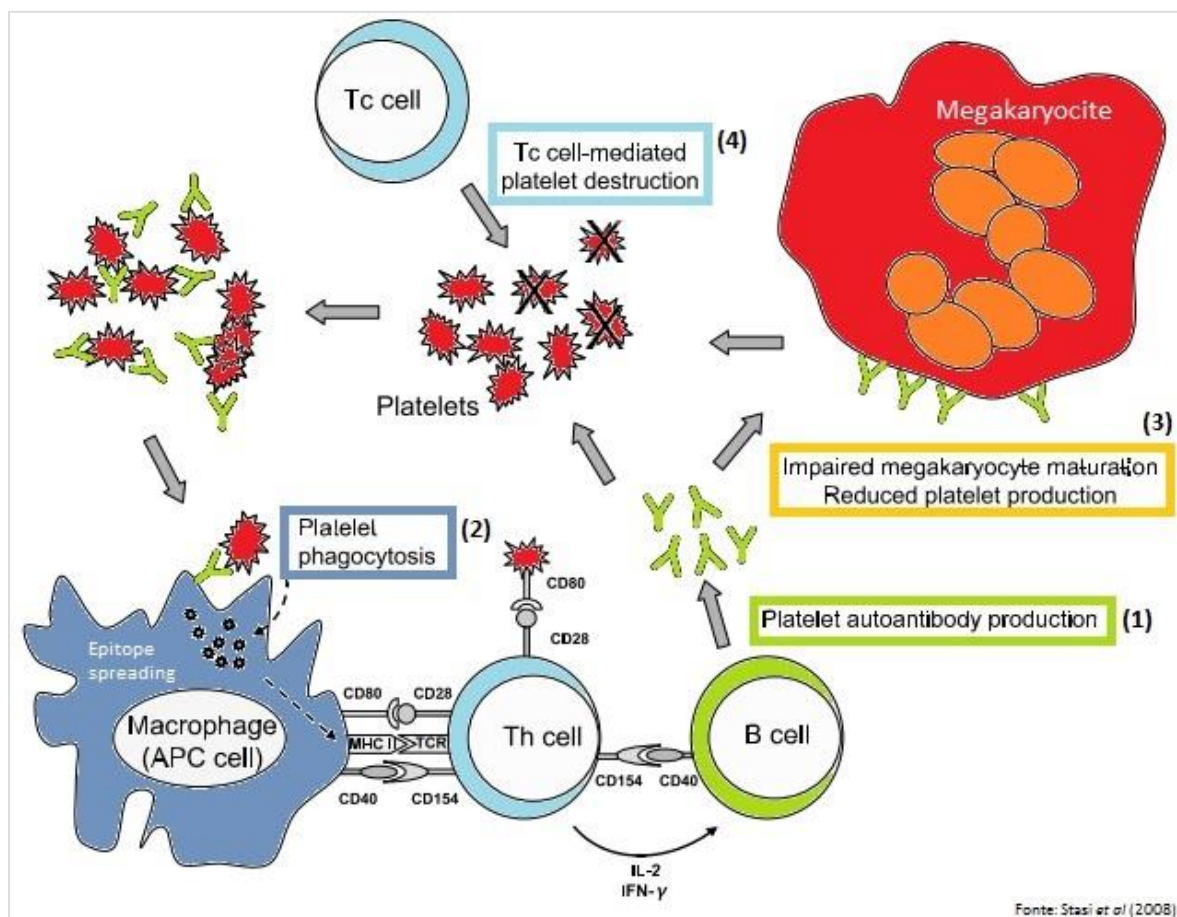


Figura 1 - Modelo fisiopatológico da TPI actualmente mais defendido - adaptado de Stasi *et al* (2008) ^[8]

(1) Ocorre a formação de auto-anticorpos anti-plaquetários que provocam (2) a opsonização das plaquetas, levando à sua destruição precoce e rápida remoção da circulação, por acção dos macrófagos do sistema reticulo-endotelial, principalmente a nível do baço. Além disso, (3) verifica-se uma ligação dos auto-anticorpos à superfície dos megacariócitos, a nível da medula óssea, provocando uma redução da produção e maturação medular das plaquetas. Por fim, (4) ocorre concomitantemente a destruição periférica das plaquetas mediada pela acção de linfócitos T citotóxicos auto-reactivos.

GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Tabela 4

FÁRMACOS E TERAPÊUTICAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA TPI ^[1,13]				
Fármaco / Terapêutica		Dose / Método recomendado	Tempo até resposta inicial	Tempo até resposta máxima
1ª Linha	Prednisolona	1-4 mg/kg/dia, oral, durante 1-4 semanas	4-14 dias	7-21 dias
	IVIg	0,4-1 g/kg por administração, via intravenosa (1-5 administrações)	1-3 dias	2-7 dias
TPI refractária	Vincristina	Até 2 mg por administração, via intravenosa (4-6 administrações semanais)	7-14 dias	7-42 dias
	Eltrombopag	50-75 mg/dia, via oral	7-28 dias	14-90 dias
	Rituximab	375 mg/m ² por administração, via intravenosa (4 administrações semanais)	7-56 dias	14-180 dias
	Esplenectomia	Laparoscópica	1-56 dias	7-56 dias

Tabela 4 – Principais fármacos e terapêuticas utilizadas no tratamento da TPI, tanto de 1ª linha, como na refratariedade – caracterização das doses e métodos recomendados, tempo médio decorrido até a obtenção duma resposta plaquetária inicial e até à obtenção duma resposta plaquetária máxima.

GRÁFICOS, TABELAS E FIGURAS

- Tabela 5

CRITÉRIOS DE RESPOSTA À TERAPÊUTICA DA TPI ^[31]	
Resposta completa (RC)	Contagem plaquetária $> 100\,000 \times 10^6/L$ plaquetas, na ausência de manifestações de discrasia hemorrágica
Resposta (R)	Contagem plaquetária $\geq 30\,000 \times 10^6/L$ plaquetas com aumento para, pelo menos, o dobro da contagem plaquetária prévia à terapêutica, na ausência de manifestações de discrasia hemorrágica
Ausência de resposta (AR)	Contagem plaquetária $< 30\,000 \times 10^6/L$ plaquetas ou sem aumento para, pelo menos, o dobro da contagem plaquetária prévia à terapêutica ou presença de manifestações de discrasia hemorrágica
Perda de resposta (PR)	<p>Contagem plaquetária voltar a ser $< 100\,000 \times 10^6/L$ plaquetas ou presença de manifestações de discrasia hemorrágica (se RC anterior)</p> <p>ou</p> <p>Contagem plaquetária voltar a ser $< 30\,000 \times 10^6/L$ plaquetas ou presença de manifestações de discrasia hemorrágica (se R anterior)</p>

Tabela 5 – Critérios de resposta à terapêutica na TPI – Resposta Completa, Resposta, Ausência de Resposta e Perda de Resposta.